

Aus der Chirurgischen Abteilung des
St. Vincentiuskrankenhauses in Karlsruhe
Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Mappes

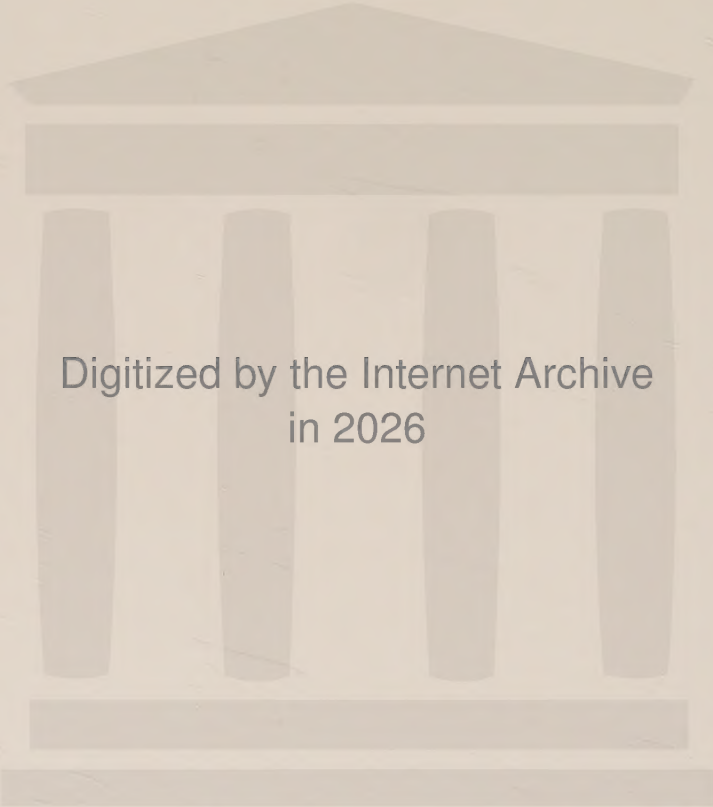
THROMBOSEPROPHYLAXE MIT AZETILSALICYLSÄURE

- EINE KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE STUDIE -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Heinz Vielsäcker
aus Karlsruhe

Mainz 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0093

Aus der Chirurgischen Abteilung des
St. Vincentiuskrankenhauses in Karlsruhe
Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Mappes

THROMBOSEPROPHYLAXE MIT AZETILSALICYLSÄURE

- EINE KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE STUDIE -

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Heinz Vielsäcker

aus Karlsruhe

Mainz 1976



Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf

Referent : Professor Dr. G. Mappes

Korreferent : Professor Dr. F. Kümmerle

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Theoretische Vorbemerkungen	3
A Blutgerinnung	3
B Thrombose	7
C Gefährdende und auslösende Faktoren der Thrombose	12
D Thromboseprophylaxe	14
III. Klinisch - praktischer Teil	21
A Material und Methode	21
1. Patientengut	21
2. Messung der Thrombozytenaggregation	25
3. Beurteilung der Präparate	26
B Ergebnisse	28
1. Klinische Ergebnisse	28
2. Experimentelle Ergebnisse	42
C Diskussion	44
IV. Zusammenfassung	48
V. Literaturverzeichnis	49

100

Handwritten text line, likely a section header or a list item, located in the upper middle part of the page.

1

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

2

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

3

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

4

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

5

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

6

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

7

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

8

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

9

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

10

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

11

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

12

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

13

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

14

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

15

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

16

Handwritten text line, likely a list item, located in the middle part of the page.

I. Einleitung und Fragestellung

Trotz aller Fortschritte in der Medizin ist es bis heute nicht gelungen, das Thromboembolierisiko entscheidend einzudämmen.

Im allgemein- pathologischen Sektionsgut bewegen sich die Zahlen der Thrombosen um 22 % und die der tödlichen Lungenembolien um 7,36 % (31). Nach intern- medizinischen oder chirurgischen Affektionen wird ein Thromboseprozentsatz zwischen 36 % und 60 % angegeben (13, 25). Diese unterschiedlichen Angaben sind einerseits darauf zurückzuführen, daß das gehäufte Auftreten dieser Krankheit regional verschieden ist, und andererseits die beobachteten Patientengruppen recht uneinheitlich sind. Dies wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Thrombose eine typisch interdisziplinäre Krankheit ist, die die Grenzen aller medizinischen Fachrichtungen durchbricht. Außerdem muß man bedenken, daß die Beobachtungen zu verschiedenen Zeitpunkten gemacht wurden, und daß die Therapie sich in den letzten Jahren dauernd geändert hat (13, 17).

Geschichte

Seit Virchow, der entscheidende Untersuchungen über Thrombose und Embolie machte und auch die Grundlagen der Ätiologie erkannte, haben sich unzählige Forscher mit dem Problem der Thromboembolie beschäftigt und versucht, eine wirkungsvolle Prophylaxe für diese Krankheit zu betreiben.

So wurden 1935 das Heparin und 1941 das Dicumarol zum ersten Mal klinisch angewendet (9). Heute scheint mit der Azetylsalicylsäure (ASS) ein weiteres, wegen seiner Nebenwirkungen relativ unbedenkliches, wirksames Pharmakon zur Verfügung zu stehen.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, durch die Auswertung des Krankengutes von 21 Monaten an unserer chirurgischen Klinik, eine Aussage über die Wirksamkeit von ASS in der Thromboseprophylaxe zu machen.

Dabei sollen auch, unter Benutzung des Plättchenaggregationstestes, zwei Pharmaka miteinander verglichen werden, die zwar die gleiche wirksame Substanz (ASS), aber nicht die gleiche Zusammensetzung haben. Zum einen handelt es sich um mikroverkapselte ASS¹, zum anderen um ASS in einer Hülle von Glykokoll².

Um ASS in seiner Bedeutung für die Prophylaxe richtig einzuordnen und den Wirkungsmechanismus zu verstehen, ist eine gewisse Kenntnis der theoretischen Grundlagen des normalen Gerinnungsvorganges unerlässlich.

¹Colfarit, ²Godamed

II. Theoretische Vorbemerkungen

A Blutgerinnung

Man unterscheidet bei der Blutstillung zwei Phasen:

1. die vorläufige Blutstillung
2. die endgültige Blutstillung (Blutgerinnung).

Ad 1.: Sie kommt durch die Agglomeration von Thrombozyten zustande, die an der verletzten Stelle an den subendothelialen Bindegewebsfasern haften bleiben (22, 10). Bei der Agglutination, die zur Bildung dieses Propfes führt, scheinen mehrere Plasmafaktoren, die noch nicht bekannt sind, aber mit den bekannten Gerinnungsfaktoren identisch sein dürften, beteiligt zu sein. ADP und eine kleine Menge von Thrombin begünstigen die zunächst noch reversible Agglomeration der Thrombozyten. Der ganze Vorgang ist ein von der Blutgerinnung unabhängiges Hämostasesystem (1).

Ad 2.: Noch heute hat hier das zweiphasige Gerinnungsschema von Morawitz (1915) volle Gültigkeit. Nach ihm wird zunächst der im Blut vorhandene Eiweißkörper Prothrombin in Gegenwart von Calciumionen unter Einwirkung von Thrombokinase (Thromboplastin) in Thrombin umgewandelt (9, 10, 13).

Einmal entspricht die Thrombokinase einem Gewebefaktor (Gewebsthrombokinase = Extrinsic- System), einmal einem Thrombozytenfaktor (Blutthrombokinase = Intrinsic- System).

Das so gebildete Thrombin führt den Eiweißkörper Fibrinogen in den Faserstoff Fibrin über (27, 10).

Das Ganze ist ein komplizierter Vorgang, der unter anderem durch das Eingreifen von nicht weniger als 12 (bis jetzt bekannten) plasmatischen Gerinnungsfaktoren und 10 Thrombozytenfaktoren geregelt wird, wie überhaupt die Thrombozyten eine Schlüsselstellung in der Blutgerinnung einnehmen (8, 10, 27). Sie sollen anschließend ausführlicher besprochen werden.

Die Rolle der Thrombozyten

Morphologie: Die Thrombozyten sind, ebenso wie die Erythrozyten, kernlose Gebilde. Die flachen, runden oder spindelförmigen, an der Oberfläche leicht konkaven Körperchen, sind von einer biochemisch aktiven, elektro-nenoptisch darstellbaren, etwa $8 \text{ \AA}^0$ dicken und dreischichtigen Membran umgeben. Sie haben einen Durchmesser von $2,0 - 3,5 \text{ \mu}$ und eine Dicke von $0,5 - 7,5 \text{ \mu}$. Das Hyalomere enthält Zytoplasmaorganellen, die licht-optisch als Granula imponieren. Sie werden als Granulomer bezeichnet. Morphologisch und biochemisch sind sie uneinheitlich und werden ihrer Größe entsprechend in ein Alpha-, Beta-, Gamma- und Deltagranulomer unterteilt. Das Alphagranulomer ist möglicherweise der

Träger des Thrombozytenfaktors 3, das Betagranulomer Träger der Enzymsysteme des Energiestoffwechsels. Ferner entspricht das Gammagranulomer den Mikrobläschen und das Deltagranulomer den Speichervakuolen (10).

Stoffwechsel: Die Stoffwechselaktivität der Thrombozyten übertrifft die der übrigen Blutzellen bei weitem. Die Stoffwechselleistungen der Thrombozyten erfordern große Energiemengen. Dabei wird Glukose als Energielieferant und ATP als Energiespeicher benützt. Die Energie wird, abgesehen von der Synthese verschiedener Gerinnungsfaktoren, zur Retraktion des Fibringerinnsels und zur Aufrechterhaltung der zelleigenen Membranfunktion, einschließlich aktiver Transportmechanismen, gebraucht. Ferner dient sie der Speicherung biochemisch aktiver Substanzen und der Erhaltung der Phagozytosefähigkeit (10).

Funktion: Über die funktionelle Bedeutung des Gehaltes an Serotonin und Histamin in den Blutplättchen besteht noch keine völlige Klarheit. Es wird diskutiert darüber, daß die dem Serotonin zugeschriebene Wirkung einer Vasokonstriktion zusammen mit der Plättchenagglomeration und dem Phänomen des "Einrollens" von Gefäßendothel einer verletzten Kapillare, bei der Blutstillung einer kapillären Blutung eine wichtige Rolle spielt. Die Phagozytose jedoch ist inzwischen elektronenoptisch nachgewiesen. An erster Stelle unter der Funktion der Blutplättchen steht aber die Mitwirkung bei der Blutstillung.

Hierbei kommt es, wie oben schon erwähnt, zu einem Thrombozytenpfropf. Die Bildung dessen wird durch ADP, das unter anderem durch die ansteigende Permeabilität der Membran austreten kann, begünstigt. Sie ist auch zunächst noch reversibel. Erst unter dem später gebildeten Thrombin kommt es zur irreversiblen Plättchenagglutination. Dabei spricht man von dem 1886 von Ebert und Schimmelbusch eingeführten Begriff der "Viskösen Metamorphose" der Thrombozyten. Hierunter versteht man die Summe aller morphologischen, biochemischen und funktionellen Veränderungen der Thrombozyten unter Thrombin. An den so veränderten Plättchen wird ADP freigesetzt, was die weitere Plättchenagglomeration stimuliert. Diese Agglomerationen sind in der Lage, kleinste Gefäßendothelläsionen zu kitten und so die Gefäßfunktion aufrechtzuerhalten.

Außer diesen mehr mechanischen Bedeutungen ist die Teilnahme der Thrombozytenfaktoren an der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems von ungeheurer Wichtigkeit. Zehn Thrombozytenfaktoren (T.F.) werden unterschieden:

1. T.F. 1 Er beschleunigt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin.
2. T.F. 2 Er beschleunigt die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin.
3. T.F. 3 Er ist zusammen mit den Faktoren V, VIII, IX, X, XI und XII zur Bildung der Blutthrombokinese erforderlich.

4. T.F. 4 Er ist ein Heparininhibitor und fördert den Beginn der viskösen Metamorphose der Thrombozyten.
5. T.F. 5 Er beschleunigt die Gerinnungsaktivität des Gewebsthromboplastins.
6. T.F. 6 Er bewirkt die Adhäsivität bzw. Agglomerationsefähigkeit der Thrombozyten (= Clottable-Faktor).
7. T.F. 7 Er ist eine Plasmin- hemmende Substanz.
(= Thrombozyten- Antifibrinolyse)
8. T.F. 8 Er beeinflusst die Retraktion des Blutgerinnsels im Sinne der Wirkung einer ATP- ase.
(= Retraktionsfaktor)
9. T.F. 9 Er trägt zur Verfestigung des Thrombozyten-Fibrinthrombus bei. (= Plättchen- Fibrin-stabilisator)
10. T.F. 10 Er bewirkt eine Aktivierung des Plasminogens innerhalb der Thrombozyten.
(= Thrombozyten- Fibrinolyse)

(9, 10, 27)

Thrombose

Die prinzipiell gleichen Vorgänge wie bei der Blutgerinnung laufen bei der als Thrombose bezeichneten Krankheit ab. Während aber die Blutgerinnung und die damit verbundene Thrombenbildung eine lebensnotwendige Funktion der dafür bestimmten Bestandteile des Blutes ist,

ist die Thrombose eine Blutgerinnung am falschen Ort, das heißt, innerhalb der nicht unterbrochenen Gefäßbahn (13, 8). Man kann dies auch so formulieren, daß das Thromboseproblem beginnt, wo die physiologische Gerinnung aufhört. Dies ist dann der Fall, wenn ein Thrombus über das erforderliche Maß hinauswächst oder an einer Stelle entsteht, an der er keine Aufgabe zu erfüllen hat. (22).

Virchow, dessen grundlegende Erkenntnisse zu diesem Problem für uns noch heute Gültigkeit besitzen, machte drei Hauptfaktoren für die Entstehung einer Thrombose verantwortlich:

1. Gefäßwandschädigung
2. Veränderung der Blutzusammensetzung und damit der Gerinnungsfähigkeit
3. Änderung der Blutströmung im Sinne der Verlangsamung bzw. Stase (2, 7, 13, 16, 22, 26, 31)

Gefäßwandschädigung: Hiermit sind Endothelläsionen jeder Art gemeint, wie z.B. Atheromatosen oder entzündliche Läsionen. An diese Stellen lagern sich wahrscheinlich auf Grund der elektrostatischen Anziehung zwischen Thrombozyten und dem Kollagen die Plättchen an. Der genaue Grund hierfür ist aber noch nicht bekannt (18). Breddin (1) hat die Arbeitshypothese aufgestellt, daß Endothelschäden zur Aktivierung eines plättchenaggregierenden Faktors führen und dadurch vermehrt Thrombozyten an den

Endotheldefekten haften bleiben.

Veränderungen der Blutzusammensetzung: Alle mit einer Erhöhung der Blutgerinnbarkeit einhergehenden Veränderungen in der Blutzusammensetzung spielen hier eine Rolle. Dabei ist zu erwähnen, daß die Entstehung der Thromben häufig durch ein verändertes funktionelles Verhalten der Thrombozyten zustande kommt. Die meisten Thromben nehmen von einem Plättchenthrombus ihren Ausgang (1).

Vier Funktionen der Plättchen sind zu erwähnen:

- 1.) Die Haftung der Plättchen an Stellen der Gefäßwandbeschädigung (s. Gefäßwandbeschädigung)
- 2.) Die Verhaftung der Plättchen an normalem Endothel bei verlangsamter Strömungsgeschwindigkeit (s. Änderungen der Blutströmung)
- 3.) Das Vorkommen von Plättchenaggregaten im strömenden Blut
- 4.) Die Haftung solcher im fließenden Blut gebildeten Plättchenaggregaten an der Gefäßwand, die dazu führt, daß das feine Gewebe des Endothels beschädigt wird, und es zum Wachstum eines Thrombus kommt (18).

Plättchenaggregate, die durch eine gesteigerte Aggregationstendenz der Thrombozyten gebildet werden, finden wir vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose oder arterieller bzw. venöser Thrombose. Die gesteigerte Plättchenaggregationstendenz ist also wahrscheinlich eine der thrombosebegünstigenden Blutfaktoren. So wurde eine deutlich gesteigerte Plättchenaggregation bei Diabetikern, bei Patienten mit Thrombosen oder im Zustand nach Herzinfarkt gefunden, also bei Patienten, die ein manifestes Gefäßleiden aufweisen bzw. bei denen ein solches zu erwarten war (2).

Wie kommt es aber nun zu einer gesteigerten Aggregationsneigung? Das Plasma einer gesunden Person, das mit gewaschenen Plättchen eines Gefäßkranken zusammen rotiert wird, zeigt ein völlig normales Testergebnis. Das heißt, es fällt keine gesteigerte Plättchenaggregation auf. Rotiert man dagegen das Plasma eines Gefäßkranken mit gewaschenen Plättchen eines Gesunden, so führt dies zu einer gesteigerten Plättchenaggregation, für die also offenbar ein Plasmafaktor verantwortlich ist. Durch chromatografische Trennung eines solchen Plasmas konnte Breddin beweisen, daß diese Plasmafraktion im Wesentlichen dem Fibrinogen entspricht. Ferner fand er im Bereich der niedermolekularen Polypeptide eine Fraktion, die zusammen mit Human-Fibrinogen Plättchen zur Aggregation brachte. Verschiedene Aktivatoren sind demnach

in der Lage, ein im Plasma vorhandenes Proenzym, das Breddin "Pro- Aggregin" genannt hat, in Aggregin überzuführen. Aggregin kann Fibrinogen teilweise spalten, wodurch ein labiler, plättchenaggregierender Faktor entsteht, der Thrombozyten direkt zu aggregieren vermag und der, wie das unveränderte Fibrinogen, durch Thrombin weiter zu Fibrinmonomer gespalten werden kann. Thrombin selbst ist aber auch in der Lage, in geringen Konzentrationen Fibrinogen zu spalten, so daß ein noch lösliches, plättchenaggregierendes Zwischenprodukt entsteht (3).

Änderungen der Blutströmung: Die Folgen einer Strömungsverlangsamung sind einmal die durch die Aggregation der Erythrozyten bedingte erhöhte Viskosität, zum anderen werden die haftenden Plättchenthromben nicht mehr durch die Strömung weggerissen. Drittens kommen die Schutzmechanismen gegen die Gerinnung im stagnierenden Blut nicht zur Geltung. Die Gerinnungsinhibitoren werden neutralisiert, während die gerinnungsaktiven Faktoren (P.F.3) nicht im RES abgefangen oder durch den Clearancemechanismus der Leber unschädlich gemacht werden.

Trotz all dieser Gründe genügt aber allein eine Strömungsverlangsamung nicht, um eine Thrombose hervorzurufen, sondern sie bedarf dazu noch entweder der Veränderung der Blutzusammensetzung oder der Gefäßwandläsion (13).

C Gefährdende und auslösende Faktoren der Thrombose

Gefäßveränderungen: Entsprechend der Virchowschen Trias sind hier an erster Stelle solche Zustände zu nennen, die direkt oder indirekt die Gefäßendothelien angreifen oder an ihnen eine Disposition zu krankhaften Veränderungen zurücklassen. So kommt es z.B. durch verschiedene spezifische Gefäßerkrankungen zu Endothelläsionen. Aber auch andere Krankheiten wie Phlegmone, Tuberkulose, Gangrän, Syringomyelie, Tabes und Poliomyelitis lassen deutliche Veränderungen an den Gefäßen zurück. Besonders im Alter nehmen die krankhaften Gefäßveränderungen zu, was die große Häufigkeit an Lungenembolien im höheren Alter teilweise erklärt (22).

Blutzusammensetzung: Eine Hyperkoagulabilität kann angeboren sein, wie z.B. beim Typus adiposus oder es kann die Disposition dazu durch verschiedene Krankheiten erworben sein. So führen Infektionskrankheiten durch eine veränderte Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten oder durch eine Störung der empfindlichen Regelmechanismen des Hormonsystems zu einer erhöhten Thromboseneigung. Die gleichen Auswirkungen haben wir bei verschiedenen Tumoren und Blutkrankheiten (22).

Strömungsgeschwindigkeit: Schon physiologischerweise haben wir in den Beinen ungünstige Strömungsverhältnisse,

diese werden noch verschlechtert, wenn die Venen durch Druck eines Organs, Tumors oder eines anderen Gefäßes im Lumen eingeengt werden. Das ist bei der Vena iliaca sinistra der Fall, die vorne von der Arteria iliaca dextra und der Arteria hypogastrica sinistra, hinten von der Arteria sacralis media, gekreuzt wird (22).

Operation, Trauma, Geburt: Bei der Operation, dem Trauma oder der Geburt kommt es, wie bei keinem anderen Zustand, zu einem Zusammenwirken aller drei thrombogenetisch wichtigen Faktoren, was in unserem Fall die Wichtigkeit der prä- und postoperativen Thromboseprophylaxe unterstreicht.

Die Reaktionen bei einer Operation sind durch folgende Kriterien gekennzeichnet: Nach dem operativen Reiz folgt ein kurzes Schockstadium, in dem es zu einem Abfall der Fibrinogenkonzentration kommt. Die Thrombozyten bilden einen weißen Plättchenthrombus. Solche Embolien können in der Mikrozirkulation nachgewiesen werden. Gleichzeitig kommt es zu einer erhöhten Plättchenadhäsivität und Aggregatbildung. Die Aggregate werden in den Lungenkapillaren abgefangen und setzen dort Serotonin frei, was zu einer lokalen Vasokonstriktion und Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes führt.

Nach dem Schock erhöht sich der Sympathikotonus, und

die vermehrte ACTH Ausschüttung aktiviert die Glukokortikoide, was wiederum zu einer Erhöhung von Temperatur, Puls und Leukozyten führt. Weiterhin kommt es zu einem Lymphozytenabfall, einer Abdichtung der Gefäße, einer Zunahme der Fibrinolyse und einer Verschiebung im Säure- Basengleichgewicht nach der Azidose zu. Im Anschluß daran folgt die gegenregulatorische Phase. Sie ist gekennzeichnet durch Temperatur-, Puls- und Leukozytenabfall, Anstieg der Lymphozyten, Alkalose, Hemmung der Fibrinolyse, Aktivierung der Mineralkortikoide und der Steigerung der Permeabilität der Gefäßwände mit Austritt von Albumin und Flüssigkeit ins Gewebe. Dies bewirkt eine Zunahme der Globuline, des Fibrinogens, Beschleunigung der Blutkörperchensenkung und eine Verkürzung der Gerinnungszeit, also eine Neigung zur Gerinnung. Der jetzt erhöhte Parasympatikonotus bedingt gleichzeitig eine Weiterstellung der Gefäße und führt zur Strömungsverlangsamung in der Peripherie (22, 30, 35). Dieses erhöhte Thrombose- und damit Embolierisiko gebietet es uns, eine wirksame postoperative Thromboseprophylaxe zu betreiben.

D Thromboseprophylaxe

Der steigenden Bedeutung des Thromboembolierproblems entsprechend werden immer neue Methoden des Prophylaxe erprobt. Ihre Vielzahl zeigt gleichzeitig, daß bis jetzt keine vollständig befriedigen konnte.

Unspezifische Prophylaxe: Sie versucht in erster Linie die Stase, die bei langer Bettruhe auftritt, zu verhindern. Dies wird erreicht durch möglichst frühes Aufstehen nach der Operation oder, falls dies nicht möglich, durch Maßnahmen, die prinzipiell dem gleichen Zweck dienen, z.B. Streichmassagen der Waden, frühzeitige Bewegungsübungen im Bett oder eine andere, den Umständen angepasste Bewegungstherapie.

Im gleichen Sinne wie die mechanische Prophylaxe wirken die präoperative Stoffwechselregulierung und Schockprophylaxe.

Spezifische Prophylaxe: Die Blutgerinnung kann auf verschiedene Weise gehemmt werden.

Durch Heparin: Heparin hemmt die Blutgerinnung durch die Hemmung des Thrombins und der Thrombokinasen. Hierbei sollen gute Ergebnisse, vor allem bei täglich 2-maliger Injektion unterschwelliger Heparinmengen, subcutan, erreicht werden (6).

Durch Dicumarol: Dicumarol verdrängt das Vitamin K an seinem Wirkungsort und verhindert somit die Bildung von Prothrombin und den Faktoren IX und X (14).

Diese medikamentöse Prophylaxe ist aber ein unbiologisches Verfahren, da nicht eine Dysregulation beseitigt wird, wie es das Ziel jeder Prophylaxe sein sollte, sondern ein unphysiologischer Zustand mit all seinen Gefahren herbeigeführt wird.

Die erst in jüngster Zeit eingeführte Prophylaxe mit Dextran 60 und ASS hat diese Nachteile nicht. Dextran, dessen antithrombotischer Effekt im wesentlichen auf einer Erhöhung der Suspensionsstabilität korpuskulärer Bestandteile des Blutes und einer Verminderung der Viskosität beruht, bietet einen gleich guten Thromboembolieschutz wie eine Kombination von Heparin und Cumarin (15). Durch Azetylsalicylsäure: Entsprechend des großen Anteils der Blutplättchen bei der Blutgerinnung ist eine neue Art der Prophylaxe immer mehr in den Vordergrund gerückt: Die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Hierfür gibt es drei Wege:

1. Die Aggregation durch Stoffwechselhemmer bremsen.
2. Die Aggregation durch direkten Angriff auf die Blutplättchen verändern oder
3. ein für sie notwendiges Plasmaprotein hemmen bzw. blockieren.

ad 1: Den lebhaften, vor allem oxydativ ablaufenden Stoffwechsel der Thrombozyten kann man z.B. durch Malonat, Amytal, Antimycin, Oligomycin u.ä. hemmen. Dabei fällt der ATP - Gehalt in den Plättchen ab, d.h., die Aggregationstendenz vermindert sich. Auch die ASS erniedrigt den ATP-Gehalt. Sie dürfte hierbei aber eine untergeordnete Rolle spielen.

ad 2: Da der erste Schritt der Thrombozytenaggregation durch eine erhöhte Permeabilität der Membran eingeleitet wird können Stoffe, die die Permeabilität der Membran hemmen, die Aggregation verhindern. Durch diesen Mechanismus könnten die Effekte von Imipramin und verwandten Stoffen auf die Thrombozyten erklärt werden.

ad 3: Die Strukturveränderung eines für die Aggregation notwendigen Plasmaproteins führt zwangsläufig zur Hemmung dieses Vorgangs. Breddin et a. (3) sind der Ansicht, daß bestimmte Aktivatoren ein plättchenaggregierendes Protein (Aggregin, s.o.) produzieren, das enzymatisch wirkt, Fibrinogen spaltet und wahrscheinlich auch die Plättchenmembran verändert. Auf diesen Plasmafaktor wirkt offensichtlich auch die ASS ein, wobei der lang anhaltende, aggregationshemmende Effekt durch eine Acetylierung der Plasmaproteine zustande kommt. (18)

Dafür sprechen auch die guten klinischen Ergebnisse in der Thromboseprophylaxe mit ASS (3 x/die 0,5 g per os) (4, 12, 16, 17, 23, 24, 29, 32). Die Resorption von ASS erfolgt schnell und vollständig (14). Die Verteilung scheint im menschlichen Organismus relativ langsam zu erfolgen, da nach i.v. Injektionen erst nach etwa 20 Minuten das Verteilungsgleichgewicht erreicht wird. Nachweisen kann man ASS in Leber, Muskeln, Sehnen, Gehirn und Synovialflüssigkeit.

Die resorbierte ASS wird durch Esterasen des Blutes, der Leber und der Niere zu Salicylsäure hydrolysiert. Dabei beträgt die Halbwertszeit der Hydrolyse, bei Abwesenheit von Sauerstoff, unter 5 % CO_2 , 99 Minuten, durch heparinisiertes Blut 35 Minuten. Danach erfolgt der weitere Abbau zu Salicyrsäure. Ein Teil wird an Coenzym A gebunden und ein Teil an aktivierte Glukuronsäure oder Glykokoll. Gibt man höhere Dosen, so kommt es entsprechend der höheren Konzentration zur Sättigung des konjugierten Enzymsystems, so daß vermehrt unveränderte Salicylsäure und unverändertes Salicylsäureglucuronid ausgeschieden werden.

Der relative Anteil der Salicylsäureausscheidung ist konzentrationsabhängig und wird weiter auch noch durch den pH Wert des Urins bestimmt, wobei unterhalb pH 6 die Salicylsäure fast vollständig rückresorbiert, und bei pH 8 die Ausscheidung um ein Vielfaches gesteigert wird (20, 21). Es ist vor allem ein Verdienst Breddins und seiner Mitarbeiter, daß man sich den aggregationshemmenden Effekt der ASS zunutze machte und sie in der Thromboembolieprophylaxe verwendet.

Bei dem von Breddin angegebenen Medikament ist in der Tablette jedes ASS Kristall von einer dünnen Hülle aus Äthylzellulose umgeben. Diese Hülle ist durchlässig für Wasser und gelöste ASS, aber nicht für Verdauungssäfte. Durch eine solche Mikroverkapselung wird vermieden, daß die ASS Kristalle unmittelbar mit der Magen- oder Darmschleimhaut

in Kontakt kommen und dort zu lokalen Schleimhautschäden führen. Beide Eigenschaften haben eine protrahierende Wirkung zur Folge, die speziell dafür geeignet ist, eine Dauertherapie durchzuführen. Darüberhinaus sollen sie zu einer, gegenüber der unverkapselten ASS, besseren Magenverträglichkeit führen. Auf der anderen Seite hat diese Verkapselung natürlich einen retardierenden Effekt auf die Freisetzung der gelösten ASS und deren Resorption. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist abhängig von der Größe der einzelnen Kapseln. Die Freisetzung aus einem großen Kristall wird wegen der im Verhältnis zum Wirkstoffvolumen kleineren Diffusionsfläche länger dauern als die Freisetzung aus einem kleinen Kristall. Die bei dem beschriebenen Medikament verwendeten ASS Kristalle haben eine Korngröße zwischen 100 und 1000 μ . Dies führt dazu, daß die in vitro gemessene Freisetzungsgeschwindigkeit in künstlichem Magensaft zwischen reiner ASS und mikroverkapselter ASS erheblich differiert. Während bei einer normalen ASS Tablette in weniger als einer Minute die Hälfte der ASS in Lösung gegangen ist, beträgt die Halbwertszeit der Freisetzung aus Tabletten mit mikroverkapselter ASS etwa 35 Minuten. Dabei darf man annehmen, daß im ersten Fall ASS schnell und nahezu quantitativ aus dem Magen resorbiert wird. Mikroverkapselte ASS dagegen verläßt zum großen Teil erst nach der Magenpassage den Verdauungstrakt. Ferner ist bekannt, daß ASS auf Grund ihres niedrigen pKa Wertes aus dem Darm wesentlich

langsamer ins Blut übertritt als aus dem Magen. Wegen dieser verzögerten Resorption tritt das Blutspiegelmaximum demnach auch erst mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 2 Stunden auf und ist gegenüber reiner ASS deutlich erniedrigt. Auch daraus wird eine theoretische Begründung für eine bessere Verträglichkeit hergeleitet, da es ja bekannt ist, daß resorptiv bedingte Arzneimittelnebenwirkungen besonders zur Zeit des Blutspiegelmaximums auftreten (11, 14, 20, 24, 28).

Trotz der durch diese Mikroverkapselung erheblich verbesserten Verträglichkeit haben wir gesehen, daß bei einer ganzen Reihe von Patienten die Prophylaxe mit mikroverkapselter ASS wegen Magenunverträglichkeit abgebrochen werden - oder den Patienten zur mikroverkapselten ASS Antazida gegeben werden mußten.

Wir haben deshalb versucht, die Prophylaxe im Bezug auf die Verträglichkeit zu verbessern, indem wir an Stelle von mikroverkapselter ASS, ASS in einer Hülle aus Glykokoll geben. Da in einer solchen Tablette ebenfalls 0,5 g ASS sind, ist von ihr der gleiche desaggregierende Effekt zu erwarten wie von mikroverkapselter ASS. Die 0,5 g ASS sind in einer Hülle aus Glykokoll (0,25 g). Diese Aminosäure und die Tatsache, daß diese Tablette sublingual appliziert wird, läßt eine bessere Magenverträglichkeit erwarten, da einmal die Wirkstoffe bereits in gelöster Form in den Magen gelangen und zum anderen dem Glykokoll eine schleimhautschützende Funktion zukommt.

III. Klinisch-praktischer Teil

A Material und Methode

1. Patientengut

Um eine Aussage über die Wirksamkeit von ASS in der Thromboseprophylaxe machen zu können, überprüften wir 3912 Krankenblätter, d.h. die Krankenblätter von allen Patienten, die in der Zeit vom Januar 1972 bis zum September 1973 in unserer chirurgischen Klinik stationär aufgenommen waren.

	n	n(männl.)	n(weibl.)
Patienten (ges.)	3912	2097	1815
mit ASS	1022	312	710
andere Prophylaxe	35	19	16
ohne Prophylaxe	<u>2855</u>	<u>1766</u>	<u>1089</u>
	3912	2097	1815

Das Patientengut wurde je nach durchgeführter Therapie in 15 verschiedene Gruppen eingeteilt. Dabei unterschieden wir außerdem die operativ behandelten Patienten von den konservativ behandelten.

I. Operative Behandlung

- | | |
|---|---|
| 1. Gefäßoperationen | 7. Gesichts-u.Halsoperationen
(z.B. Struma) |
| 2. Amputationen | 8. Gallenblasenoperationen |
| 3. Appendektomien | 9. Andere Bauchoperationen |
| 4. Kleinere Operationen
(z.B. Pe., Phimose) | 10. Urologische Operationen
(Niere, Blase, Prostata) |
| 5. Hernien u. Hoden-
operationen
(z.B. Hydrozele) | 11. Operationen am Thorax
(z.B. Ablatio mammae) |
| 6. Knochenoperationen | 12. Endoprothesen |

II. Konservative Behandlung

13. Innere Beschwerden
14. Unfälle (Frakturen, Prellungen)
15. Gefäßbeschwerden (Varicosis usw.)

Wir wählten bei der Einflußgröße der Behandlung, sowohl operativer als auch konservativer Art, ein breites Spektrum. Zum einen sollte dadurch die, bei einer speziellen Behandlungsart eventuell erhöhte Anzahl an Komplikationen festgestellt werden, zum anderen, die auf diese Weise zusammengestellten Fakten verglichen werden, in Bezug auf Häufigkeit und Komplikationsrate der einzelnen Fälle.

Bei der Aufschlüsselung der Fälle unterscheiden wir verschiedene Arten der Thromboembolieprophylaxe (mikroverkapselte ASS, ASS in Glykokoll), um beide Medikamente miteinander vergleichen zu können.

Leider war eine genaue Untersuchung über ihre Verträglichkeit aus technischen Gründen nicht möglich. (s.u.) Das allgemeine Durchschnittsalter wurde, wiederum unter Berücksichtigung der Art der Behandlung und des Geschlechtes, in die Untersuchung mit aufgenommen. In Bezug gesetzt zur Komplikationsrate sollte dies unsere Erfahrung über die im Alter eventuell geänderte Emboliegefährdung und ihre Prophylaxe zeigen.

Die Komplikationen wurden, sowohl zum Durchschnittsalter und Geschlecht, als auch zur Prophylaxe, Art der Prophylaxe, Komplikationen (Embolie, Thrombose, Thrombophlebitis), Anamnese (Varicosis, frühere thromboembolische Komplikationen, Diabetes mellitus) und Behandlungsart, wechselseitig in Beziehung gesetzt. Wir erhofften uns hiervon eine klare Aussage über die Wirksamkeit der Thromboseprophylaxe mit ASS.

Zu den routinemäßig durchgeführten thromboseprophylaktischen Maßnahmen bei allen Patienten zählten Hochlagerung, Kompressionsverbände, Frühmobilisation und Krankengymnastik.

Die Patienten, bei denen eine Thromboseprophylaxe mit ASS durchgeführt wurde, erhielten in der Regel 3 x/die eine Tablette mikroverkapselte ASS oder ASS in einer Hülle aus Glykokoll.

	n	n(männl.)	n.(weibl.)
mit ASS	1022	312	710
mit mikroverk. ASS	923	263	660
mit ASS in Glykokoll	99	49	50

Um die Wirkung der ASS in mikroverkapselter Form mit der in der Hülle aus Glykokoll vergleichen zu können, untersuchten wir die Thrombozytenaggregation von 21 Patienten, die erst nach der Bestimmung des Leerwertes ausgewählt wurden. Einziges Kriterium hierfür war ein pathologisch veränderter Plättchenaggregationstest (PAT). Diesen Patienten wurde ASS verordnet, der PAT nach einem und nach sechs Tagen wiederholt und die aufgetretenen Veränderungen beobachtet.

16 der 21 Patienten wurden mit ASS in einer Hülle aus Glykokoll behandelt (3 x/die 1 Tabl.), 5 Patienten mit mikroverkapselter ASS (3 x/die 1 Tabl.). Da die desaggregierende Wirkung von mikroverkapselter ASS

als bestätigt gelten kann (1,2,4,5,13,24), waren die Untersuchungen, die nach mikroverkapselter ASS durchgeführt wurden, für uns nur eine Kontrolle für die Richtigkeit unserer Methode.

2. Messung der Thrombozytenaggregation

Zur Messung der Thrombozytenaggregation benutzen wir den von Breddin und Mitarbeitern entwickelten Plättchenaggregationstest (1). Dabei wird plättchenreiches Plasma rotiert und den Plättchen so die Gelegenheit gegeben, miteinander in Berührung zu kommen. Bei pathologischen Zuständen kann eine erhöhte Plättchenaggregation beobachtet werden.

Herstellung des plättchenreichen Plasmas:

Durch Venenpunktion gewannen wir 10 ml Citratblut (9 ml Blut, stabilisiert mit 1 ml 3,8 %iger Natriumcitratlösung). Dieses Citratblut wurde in Plastikröhrchen aufbewahrt und die Spontansedimentation abgewartet. Wir erreichten dadurch ein Absinken der schwereren Zellen, während die leichteren Thrombozyten im Plasma des Überstandes blieben.

Ausführung des PAT:

1,5 ml des plättchenhaltigen Plasmas rotierten wir, in einem 3-fach silikonisierten, 20 ml Meßkölbchen, 10 Minuten lang im 37°C Wasserbad. Die Umdrehungszahl betrug 20/Minute. Dann verdünnten wir 0,5 ml des

rotierten Plasmas mit 3,5 ml einer Kochsalz-Citratmischung. Diese Mischung bestand aus 9 Teilen physiologischer Kochsalzlösung und einem Teil 3,8 %iger Natriumcitratlösung. Mit 2 ml des rotierten und verdünnten Plasmas überschichteten wir 30 Minuten lang einen silikonisierten Glasobjektträger, der anschließend in der Kochsalz-Citratmischung gespült wurde, um die restlichen Erythrozyten und Proteingranula abzuwaschen. Die gespülten Präparate wurden dann 5 Minuten lang in Formalin fixiert, 5 Minuten in KMnO_4 oxidiert und nach Giemsa gefärbt.

3. Beurteilung der Präparate

Die Präparate wurden in einem Mikroskop bei 100facher Vergrößerung beurteilt. Die verschiedenen Aggregationsformen wurden in 5 Stufen eingeteilt (1).

1. Stufe: Nach Rotation des Plasmas finden sich keine reversiblen und irreversiblen Aggregate. Die Thrombozyten liegen einzeln, teils ausgebreitet.
2. Stufe: Nach Rotation des Plasmas finden sich wenig reversible und keine irreversiblen Aggregate. Auch hier liegen die Thrombozyten im wesentlichen einzeln, teils ausgebreitet.

3. Stufe: Nach Rotation des Plasmas findet sich eine deutliche Zunahme der reversiblen Aggregate. Die Zahl der einzeln liegenden Plättchen ist deutlich vermindert.
4. Stufe: Nach Rotation des Plasmas finden sich mehr reversible als irreversible Aggregate.
5. Stufe: Nach Rotation des Plasmas finden sich fast nur noch irreversible Aggregate. Einzeln liegende Thrombozyten kommen so gut wie nicht vor.

Die Stufen 3 - 5 entsprechen einer gesteigerten Aggregationsneigung und sind als pathologisch zu bezeichnen.

B Ergebnisse

1. Klinische Ergebnisse

Tabelle 1 (Übersichtstabelle)

Patientenzahl, aufgeschlüsselt nach Art der
Thromboembolieprophylaxe.

	n	%	n(männl.)	%	n(weibl.)	%
Patienten ges.	3912	100	2097	53,60	1815	46,40
mit ASS	1022	26,12	312	30,52	710	69,48
					1022=	100%

mit mikrover- kapselter ASS	923	23,59	263	28,49	660	71,51
					923=	100%
mit ASS in Glykokoll	99	2,53	49	49,49	50	50,51
					99=	100%

mit anderer Prophylaxe	35	0,86	19	55,88	16	44,12
					34 =	100%
ohne Prophy- laxe	2855	73,02	1766	61,83	1089	38,17
					2856=	100%

3912 Krankenblätter wurden untersucht. Das sind die Krankenblätter von allen Patienten, die in der Zeit vom 1. Januar 1972 bis zum September 1973 in der chirurgischen Klinik stationär behandelt wurden. 26,12 % (n = 1022) erhielten als Thromboseprophylaxe ASS. Auffällig ist, daß sich hierbei 69,48% (n = 710) der Patienten in der Frauengruppe, gegenüber nur 30,53 % (n = 312) in der Männergruppe befanden. Die Fälle mit einer "anderen spezifischen Prophylaxe" sind nur deshalb aufgeführt, weil die auf diese Art therapierten Patienten keiner anderen Gruppe zuzuordnen waren. In der Regel handelt es sich hier um eine Prophylaxe mit Antikoagulantien, die solchen Patienten gegeben wurden, die wegen einer vorhergegangenen Komplikation, wie z.B. Herzinfarkt, auf diese Medikamente eingestellt waren oder bei denen man auf Grund ihres Zustandes, ihrer Verletzung oder Operation und ihrer Anamnese, einen akuten thromboembolischen Zwischenfall befürchtete.

Schlüssel zu Tabelle 2, 3, 4.

- A = Gefäßoperationen
- B = Amputationen
- C = Appendektomien
- D = Kleinere Operationen (z.B. Pe. Phimose)
- E = Hernien und Hodenoperationen (z.B. Hydrozele)
- F = Knochenoperation
- G = Gesichts und Halsoperationen (z.B. Struma)
- H = Gallenblasenoperationen
- I = Andere Bauchoperationen
- K = Urologische Operationen (Niere, Blase, Prostata)
- L = Operationen am Thorax (z.B. Ablatio mammae)
- M = Endoprothesen

- N = Innere Beschwerden
- O = Unfälle (Frakturen, Prellungen)
- P = Gefäßbeschwerden (Varicosis usw.)

Tabelle 2

Art der Thromboembolieprophylaxe, aufgeschlüsselt nach Behandlungsform. (m.ASS = mikroverkapselte ASS; ASS G.= ASS in Glykokoll; a Pr.= andere Prophylaxe; o Pr.= ohne Prophylaxe)

	n ASS	%	n m.ASS	%	n ASS G.	%	n a.Pr.	%	n o.Pr.	%	n ge- samt	% von 3912
A	27	77,14	25	71,49	2	5,51	1	2,85	7	20,0	35	0,89
B	1	11,11	1	11,11	0	0	1	11,11	7	77,77	9	0,24
C	25	4,55	18	3,41	6	1,13	1	0,18	502	95,25	527	13,42
D	114	26,08	103	23,56	11	2,51	2	0,45	321	73,45	437	11,17
E	131	39,57	109	32,93	22	6,64	3	0,90	197	59,51	331	8,46
F	90	29,60	84	27,63	6	1,97	3	0,98	211	69,40	304	7,77
G	34	43,03	32	40,50	2	2,53	0	0	45	56,96	79	2,03
H	161	66,80	143	59,33	18	7,46	4	1,65	76	31,53	241	6,16
I	82	35,96	74	32,45	8	3,50	2	0,87	144	63,15	228	5,82
K	10	30,30	9	27,27	1	3,03	2	6,06	21	63,63	33	0,84
L	56	70,88	55	69,62	1	1,26	1	1,26	22	27,84	79	2,03
M	31	88,57	28	80,0	3	8,57	0	0	4	11,42	35	0,89
N	67	12,33	65	11,97	2	0,36	4	0,73	472	86,92	543	13,88
O	205	18,46	170	16,78	17	1,67	9	0,78	817	80,75	1013	25,89
P	7	38,88	7	38,88	0	0	2	11,11	9	50,00	18	0,46
	1022		923		99		35		2855		3912	

Tabelle 3 a

Patientengut aufgeschlüsselt in die verschiedenen Behandlungsformen unter Berücksichtigung des Durchschnittsalters (DA) u. des Geschlechtes.

	n gesamt	% v. 3912	DA gesamt	n männl.	%	DA	n weibl.	%	DA
A	35	0,89	42,20	14	40	46,32	21	60	38,14
B	9	0,24	72,25	8	88,88	69,71	1	11,11	90
C	527	13,42	22,07	248	47,05	22,19	279	52,94	21,98
D	437	11,17	40,92	253	57,89	35,21	184	42,10	47,03
E	331	8,46	46,08	237	71,60	45,55	94	28,39	47,49
F	304	7,77	41,15	183	60,19	34,42	121	39,80	50,90
G	79	2,03	53,10	19	24,05	52,23	60	75,94	53,94
H	241	6,16	50,26	52	21,57	51,57	189	78,42	49,92
I	228	5,82	55,49	120	52,63	52,23	108	47,36	59,15
K	33	0,84	52,27	20	60,60	56,95	13	39,39	45,15
L	79	2,03	54,21	4	5,06	15,25	75	94,93	56,21
M	35	0,89	70,45	12	34,28	63,91	23	65,71	73,86
N	543	13,88	43,13	281	51,74	43,06	262	48,25	43,21
O	1013	25,89	38,25	634	62,58	33,87	379	37,41	46,18
P	18	0,46	55,65	12	66,66	44,0	6	33,33	67,37
	3912	100		2097			1815		

Tabelle 3 b

Vergleich des Durchschnittsalters der Gruppe
mit ASS mit dem der Gruppe ohne ASS, aufgeschlüsselt
nach Geschlecht und Komplikationen.

	ohne Prophylaxe	mit ASS
Durchschnittsalter (Gesamt)	34,6	57,2
Durchschnittsalter (Komplikationen)	57,1	62,2
Durchschnittsalter (Komplikationen, männl.)	61,2	56,2
Durchschnittsalter (Komplikationen, weibl.)	50,2	63,9

Tabelle 4 a

Thromboembolische Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Art der Behandlung unter Berücksichtigung des Durchschnittsalters (DA) und des Geschlechtes.

	n Kompli- katio- nen	%	n (männl.)	%	DA	n (weibl.)	%	DA	n (gesamt)
A	0	0	0	0	0	0	0	0	35
B	0	0	0	0	0	0	0	0	9
C	2	0,37	1	50	62	1	50	12	527
D	2	0,45	0	0	0	2	100	46,50	437
E	3	0,90	3	100	57,0	0	0	0	331
F	3	0,98	1	33,33	72	2	66,66	71,0	304
G	1	1,26	0	0	0	1	100	25	79
H	5	2,07	1	20	62	4	80	53,75	241
I	5	2,19	2	40	77,0	3	60	73,66	228
K	1	3,03	0	0	0	1	100	71	33
L	2	2,53	0	0	0	2	100	62,0	79
M	3	8,75	1	33,33	67	2	66,66	80,5	35
N	4	0,73	0	0	0	4	100	62,5	543
O	10	0,98	5	50	48,60	5	50	62,2	1013
P	3	16,66	0	0	0	3	100	53,33	18
	44		14			30			3912

Tabelle 4c

Vergleich der Komplikationsrate bei den Patienten mit Prophylaxe, gegenüber denen ohne Prophylaxe, aufgeschlüsselt nach Art der Komplikation.

	mit u. ohne Prophylaxe		mit ASS		ohne Prophylaxe	
	n	%	n	%	n	%
Patienten	3912	100	1022	26,12	2855	73,02
Komplikationen (insgesamt)	44	1,12	18	1,76	26	0,91
Embolien	27	0,69	14	1,36	13	0,45
Thrombosen	8	0,20	3	0,29	5	0,17
Th.-Phlebitiden	9	0,23	1	0,09	8	0,28

Tabelle 4d

Vergleich der Komplikationsrate bei den Patienten mit Prophylaxe, gegenüber denen ohne Prophylaxe, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Art der Komplikationen.

	mit ASS				ohne Prophylaxe			
	n (männl.)	%	n (weibl.)	%	n (männl.)	%	n (weibl.)	%
Patienten	312 (1022=100%)	30,52	710 (1022=100%)	69,47	1766 (2855=100%)	61,86	1089 (2855=100%)	38,13
Komplikationen (insgesamt)	4	0,39	14	1,36	10	0,35	16	0,56
Embolien	4	0,39	10	0,98	5	0,17	8	0,28
Thrombosen	0	0,00	3	0,29	2	0,07	3	0,10
u.-Phlebitiden	0	0,00	1	0,09	3	0,11	5	0,18

Zu Tabelle 2, 3a, 3b, 4a, 4b, 4c, 4d

Die Tabellen zeigen, wie es bei einer retrospektiven Studie nicht anders zu erwarten ist, daß Thromboembolieprophylaxe mit ASS bei den verschiedenen Behandlungsarten mit recht unterschiedlicher Häufigkeit durchgeführt wurde. Dennoch finden wir in der Regel, in Bezug auf die Größe des Eingriffs mit schwieriger werdenden Operationen, auch einen steigenden Prozentsatz der mit ASS therapierten Patienten (s. Tabelle 2). Deutlicher wird dies noch beim Vergleich mit einem weiteren Risikofaktor, dem Alter. Auch hier zeichnet sich eine Relation zwischen höherem Alter und steigendem Prozentsatz der mit ASS therapierten Patienten ab (s. Tabelle 3 a). Das Durchschnittsalter (DA) aller Patienten betrug 45,9 Jahre, es war in der ASS-Gruppe (DA 57,2 Jahre) um 22,6 Jahre höher als in der Gruppe ohne Prophylaxe (DA 34,6 Jahre). Das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen eine thromboembolische Komplikation auftrat, war 59,7 Jahre, also 13,9 Jahre höher als das allgemeine Durchschnittsalter (s. Tabelle 3b).

Die Untersuchung der thromboembolischen Zwischenfälle zeigt bei urologischen Operationen, Gallenblasen- und Knochenoperationen sowie Endoprothesen, Gefäß-, Gesichts- und Halsoperationen eine überdurchschnittliche Komplikationsrate.

Bei den konservativ behandelten Patienten, die wegen Gefäßbeschwerden in der Klinik lagen, war die Komplikationsrate mit 16,66% ($n = 3$) am höchsten und um 15,5% höher als der Durchschnitt (s. Tabelle 4a).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der thromboembolischen Komplikationen, ohne Berücksichtigung der Risikofaktoren, zeigt es sich, daß die Komplikationsrate in der ASS-Gruppe mit 1,76% ($n = 18$) fast doppelt so hoch war wie in der Gruppe ohne Prophylaxe (0,91%; $n = 26$).

Während bei den Männern in beiden Gruppen etwa gleich oft Komplikationen auftraten (0,39%; $n = 4$: 0,35%; $n = 10$), waren die Frauen in der ASS-Gruppe ungleich häufiger von thromboembolischen Zwischenfällen betroffen als in der Gruppe ohne Prophylaxe (1,36%; $n = 14$: 0,56%; $n = 16$).

Embolie: Das Embolierisiko war in der ASS-Gruppe mit 1,36% ($n = 14$) gegenüber der Gruppe ohne Prophylaxe mit 0,45% ($n = 13$) ungefähr dreimal so hoch. Diese Komplikation kam bei den Männern in der ASS-Gruppe etwa doppelt so oft wie in der Gruppe ohne Prophylaxe, bei den Frauen aber dreimal so häufig vor. Mit 27 Fällen war die Embolie die weitaus häufigste Komplikation, und fast bei der Hälfte der Fälle war sie unmittelbare Todesursache.

Thrombose: Die Zahl der Thrombosen ist in der ASS-Gruppe mit 0,29% (n = 3) gegenüber 0,17% (n = 5) in der Gruppe ohne Prophylaxe um das $1 \frac{3}{4}$ fache erhöht. Auffällig ist hier, daß bei den Männern in der ASS-Gruppe keine Komplikationen auftraten, bei den Frauen 3 (= 0,29%) gegenüber 0,07% (n = 2) bei den Männern und 0,10% (n = 3) bei den Frauen in der Gruppe ohne Prophylaxe.

Thrombophlebitis: Die Zahl der Thrombophlebitiden ist in der ASS-Gruppe mit 0,09% (n = 1) deutlich erniedrigt gegenüber 0,28% (n = 8) in der Gruppe ohne Prophylaxe. Auch hier wurden in der ASS-Gruppe keine Männer mit diesen Komplikationen registriert.

Thrombophlebitiden kamen etwa genau so oft vor wie Thrombosen (9 : 8).

Allgemein betrachtet litten Frauen häufiger an einer Thrombose oder thrombosebedingter Krankheit als Männer (30 : 14) (s. Tabelle 4b, 4c, 4d).

Tabelle 5

Beziehung zwischen Anamnese und Komplikation

	n	%	n	%
ASS mit Anamnese	266	26,02 (1022 = 100%)	7	2,63
mit Anamnese ohne Prophylaxe	158	5,56 (2855 = 100%)	9	5,66

Bei den 26,02 % (n = 266) der Patienten in der ASS-Gruppe war eine Anamnese (Varicosis, frühere thromboembolische Komplikationen, Diabetes mellitus) zu erheben, in der Gruppe ohne Prophylaxe nur bei 5,56% (n = 158). Komplikationen traten dagegen in der ASS-Gruppe mit Anamnese nur in 2,6% (n = 7) der Fälle auf, in der Gruppe ohne Prophylaxe mit Anamnese aber in 5,66% (n = 9), also mehr als doppelt so oft.

2. Experimentelle Ergebnisse

Tabelle 6

Änderungen des Plättchenaggregationstests
nach Gabe von ASS

a) PAT nach ASS in Glykokoll

Behandlungsart	Alter	Leerwert	nach 1 Tag	nach 6 Tagen
Cholecystekt.	44	4	3	3
"	40	4	3	3
Strumekt.	61	4	2	2
Rectumamp.	62	3	1	1
Rectumpolypabtr.	69	3	2	2
Endoprothese	74	5	3	3
"	73	3	2	2
Fraktur	30	3	2	2
"	22	4	2	2
"	56	5	3	3
"	50	3	2	2
Leistenherniotom.	60	4	3	3
"	75	5	2	2
"	46	5	2	2
"	61	5	3	3
Gynaekomastie	68	4	2	2

b) PAT nach mikroverkapselter ASS

Cholecystekt.	67	5	3	3
Materialent.	69	4	2	2
Rectumpolypentf.	43	3	2	2
Leistenherniotom.	32	3	2	2
"	35	4	3	3

Wir überprüften den desaggregierenden Effekt von ASS in Form von ASS in Glykokoll mit Hilfe des Plättchenaggregationstests.

68,7 % (n = 11) zeigten im Leerwert eine irreversible Aggregation. Bei 31,3 % (n = 5) waren zwar keine irreversiblen Aggregate zu erkennen, jedoch war die Aggregationsneigung stark erhöht. In 100 % der Fälle war der PAT nach ASS in Glykokoll verbessert. Bei 54,5 % (n = 6) der Fälle mit irreversibler Aggregation wurde die irreversible Aggregation gehemmt. Bei 54,5 % (n = 5) wurde auch die reversible Aggregation gehemmt, wobei hier in fünf Fällen im Leerwert irreversible Aggregate beobachtet wurden. Komplikationen traten in keinem der Fälle auf.

C Diskussion

Nach den bereits gemachten Erläuterungen ist eine Prophylaxe für thrombotische Geschehen durch Thrombozytenaggregationshemmung denkbar. Aggregationshemmende Wirkung sollen neben anderen Substanzen Dextrane (15) und ASS haben (1, 2, 3, 4, 5, 11, 12, 13, 19, 24, 26, 28, 32, 33, 34). Wir überprüften anhand der Krankenblätter von 3912 Patienten, ob die aggregationshemmende Wirkung von ASS in der Thromboseprophylaxe klinisch bedeutsam ist.

Diese Studie war nicht von vorne herein geplant und weist deshalb naturgemäß die Mängel einer retrospektiven Studie auf. So waren z.B. alle untersuchten Krankenblätter nur routinemäßig ausgefüllt. Dies hatte zur Folge, daß es nicht mehr möglich war, nachzuprüfen, warum in vielen Fällen die Prophylaxe mit ASS - wie wir meinen, vorzeitig - abgebrochen wurde. Deshalb ist eine klare Aussage über die Verträglichkeit von mikroverkapselter ASS bzw. ASS in Glykokoll nicht ohne weiteres möglich. Ferner wurden die Patienten, die eine Prophylaxe mit ASS erhalten sollten, nicht nach einem bestimmten Schlüssel (z.B. Risikofaktoren) ausgesucht, sondern es war mehr oder weniger dem einzelnen Stationsarzt überlassen, ob und wann eine solche Prophylaxe durchgeführt wurde oder nicht.

Dennoch wurde in der Regel bei den Patienten mit größeren Operationen und höherem Alter häufiger ASS gegeben als bei kleineren Eingriffen und jüngeren Patienten (s. Tabelle 2, 3a). Wir glauben, daß wir deshalb und aufgrund der relativ hohen Patientenzahl in der ASS-Gruppe, eine Aussage über die Wirksamkeit dieser neuen Thromboseprophylaxe machen können.

Den mit 1,12% im Verhältnis zur Literatur (13, 25, 31; s.o.) niedrigen Prozentsatz an Komplikationen führen wir auf die konsequent, routinemäßig durchgeführten thromboseprophylaktischen Maßnahmen (s.o.) zurück.

Die Tabellen 3a, 3b, 4a und 5 zeigen deutlich, daß die beiden Patientengruppen (1. Gruppe: Prophylaxe mit ASS; 2. Gruppe: ohne Prophylaxe) nicht summarisch miteinander verglichen werden dürfen. Deshalb ist es nicht ohne weiteres möglich, anhand der Tabellen 4c und 4d eine zutreffende Aussage über das gestellte Problem zu machen.

Wir führten die, nach der Tabelle 4c in der ASS-Gruppe, gegenüber der Gruppe ohne Prophylaxe deutlich erhöhte Komplikationsrate auf zwei Gründe zurück:

1. Das Alter: Das Durchschnittsalter in der ASS-Gruppe ist mit 57,2 gegenüber der Gruppe ohne Prophylaxe,

mit 34,6 um 22,6 Jahre höher. Höheres Alter ist aufgrund der damit verbundenen pathologischen Veränderungen als Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen anzusehen (1, 2, 3, 4, 11, 17, 19).

2. Die Anamnese: ASS wurde vorwiegend dann gegeben, wenn thromboembolische Zwischenfälle aufgrund bestimmter Risikofaktoren (Varicosis, frühere thromboembolische Komplikationen, Diabetes mellitus; s.o.) zu befürchten waren.

Beide Parameter sprechen für ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko (22, 30, 31). Deshalb ist es nicht verwunderlich, daß mit ASS eine so hohe Komplikationsrate auftrat.

Die Ergebnisse, die in der Tabelle 5 zusammengefaßt sind, sind somit kein Widerspruch zu denen in der Tabelle 4c, 4d, sondern werden unter Berücksichtigung des oben genannten verständlich. Sie zeigen, daß ASS den Einfluß einiger Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen vermindert. Nach unseren Erfahrungen, die mit denen anderer Autoren im Einklang stehen (4, 11, 12, 17, 28, 29, 32, 35), besitzt ASS mit seiner aggregationshemmenden Wirkung einen antithrombotischen Effekt und bietet sich damit zur Thromboseprophylaxe an. Allerdings sind wir der Meinung, daß Thromboseprophylaxe durch Aggregationshemmung nur dann sinnvoll ist, wenn eine erhöhte Aggregationsneigung besteht, die man bei verschiedenen Erkrankungen, die wir als Risikofaktoren bezeichnet haben, vermuten muß.

Besser noch wäre es unserer Meinung nach, wenn diese Vermutung durch einen Aggregationstest objektiviert würde, so daß eine gezielte Prophylaxe, durch die Therapie der pathologisch gesteigerten Aggregabilität, mit Aggregationshemmern betrieben werden könnte.

Die nicht optimale Verträglichkeit von ASS in Form von mikroverkapselter ASS versuchten wir durch ASS in Glykokoll zu verbessern. Wenn auch ein Erfolg aus oben genannten Gründen statistisch kaum fassbar ist, konnten wir doch feststellen, daß erheblich weniger Patienten sich nach dieser Applikationsform über Magenbeschwerden beklagten, als dies nach mikroverkapselter ASS der Fall war.

Die desaggregierende Wirkung von ASS in Glykokoll prüften wir mit dem von Breddin und Mitarbeitern entwickelten PAT (1). Dabei untersuchten wir die Aggregationsneigung der Thrombozyten nach Gabe von ASS in Glykokoll, im Plasma von 16 Patienten, bei denen vor der medikamentösen Prophylaxe eine pathologische Aggregationsneigung nachgewiesen war (s. Tabelle 6). In jedem Fall kam es zu einer Verbesserung des PAT. Wenn auch die reversible Aggregation nicht in jedem Fall verhindert werden konnte, gelang es doch in allen Fällen, die irreversible Aggregation zu unterdrücken. Unsere Ergebnisse mit ASS in Glykokoll stimmen somit, was die desaggregierende Wirkung betrifft, mit den Erfahrungen, die andere Autoren mit mikroverkapselter ASS machten, überein (2, 4, 7, 11, 13, 24).

Wenn eine Prophylaxe mit ASS durchgeführt werden soll, so könnte ASS in Glykokoll, bei Patienten, die anfällig sind für Magenbeschwerden oder mikroverkapselte ASS wegen seiner Applikationsform schlecht einnehmen können, der Vorzug gegeben werden.

IV. Zusammenfassung

In unserer chirurgischen Klinik erhielten in der Zeit vom Januar 1972 - September 1973 von 3912 Patienten 1022 eine Thromboseprophylaxe mit ASS. Als Indikation für die Gabe von ASS galten in der Regel höheres Alter, Varicosis, frühere thromboembolische Komplikationen und Diabetes mellitus.

Unter ASS wurde der Einfluß einiger Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen vermindert. Wir führten diesen Effekt von ASS auf die desaggregierende Wirkung zurück.

Im gleichen Maße wie mikroverkapselte ASS hat ASS in Glykokoll die Fähigkeit, die Thrombozytenaggregation zu hemmen, was wir mittels des PAT bei 16 Patienten mit einer gesteigerten Aggregationsbereitschaft nachweisen konnten. ASS in Glykokoll ist leicht zu applizieren und scheint besser magenverträglich zu sein als mikroverkapselte ASS.

V. Literaturverzeichnis

1. BREDDIN, K. Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten
Schattauer-Verlag Stuttgart (1968)
2. BREDDIN, K. Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) - neues Prinzip der antithrombotischen Therapie -
Therapeutische Berichte 43, 116 (1971)
3. BREDDIN, K.,
SCHARRER, I.,
SCHEPPING, M. Experimentelle Grundlagen zur Thrombozytenaggregationshemmung
Colfarit Symposium, Köln 1970
4. BREDDIN, K.,
SCHARRER, I.,
SCHEPPING, M. Die Hemmung der Plättchenaggregation mit Acetylsalicylsäure
Münch.med.Wschr., 40, 1284 (1971)
5. BREDDIN, K.,
SCHARRER, I.,
SCHEPPING, M. Über den Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure als Hemmer der Thrombozytenaggregation
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 76.Bd. (1970)
6. ERICHSEN, I. Methoden und Ergebnisse der Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie
Med. Welt 24/Heft 35, 1325 (1973)
7. GROSS, R. Prinzipien der antithrombotischen Therapie
Colfarit Symposium, Köln 1970
8. HAMPERL, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie
Springer-Verlag Berlin, 28. Aufl.(1968)
9. JAENECKE, J. Antikoagulantien- und Fibrinolyse-therapie
Thieme-Verlag Stuttgart 1971
10. KABOTH, W.,
BEGEMANN, H. "Blut" in Gauer, Kramer, Jung:
Physiologie des Menschen
Urban u. Schwarzenberg, München 1971

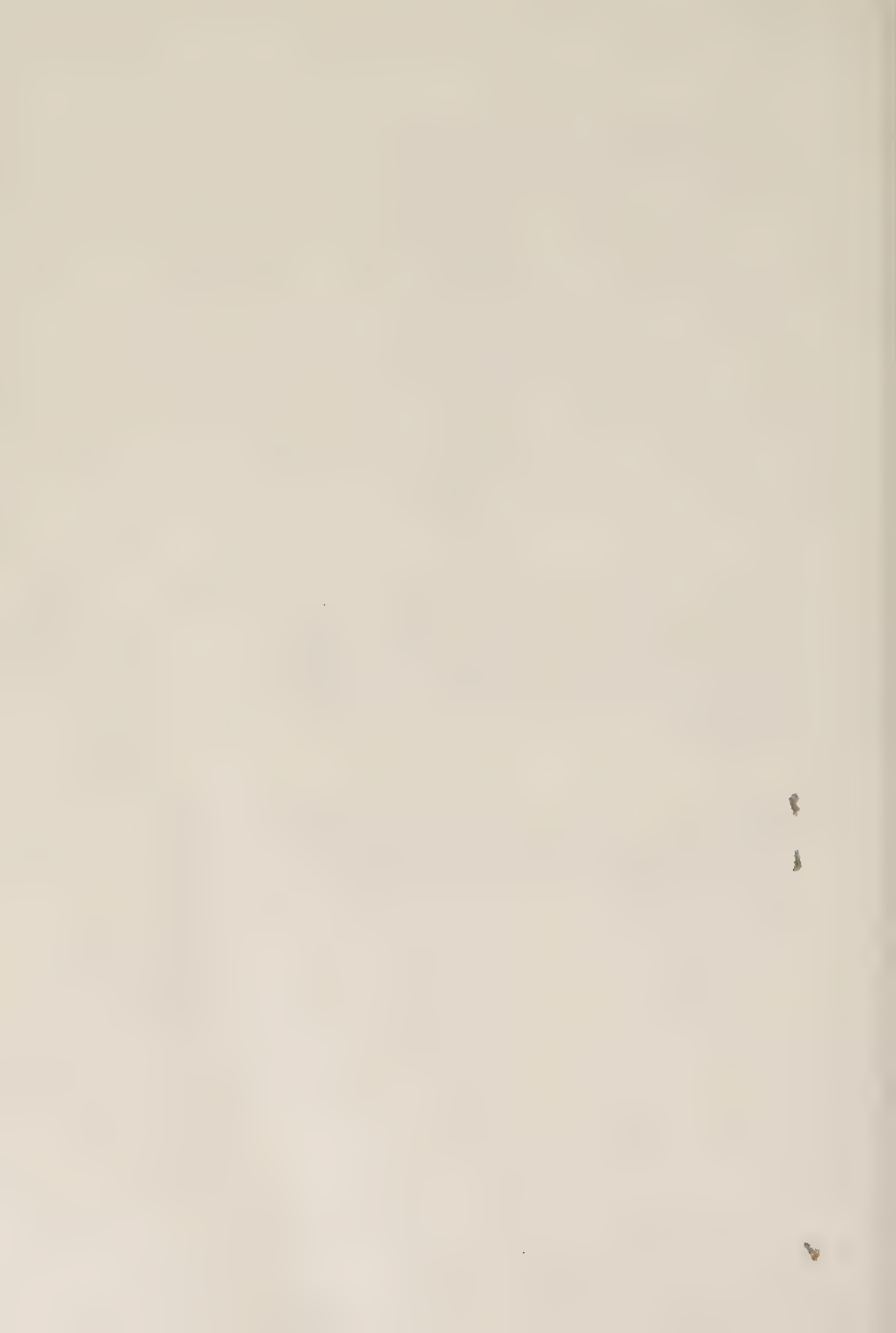
11. KALLER, H. Thrombozyten-Aggregationshemmung
Ärztliche Praxis 102, 4719)
103, 4743) (1971)
12. KNAPPMANN, J. Erfahrungen mit dem Acetylsalicylsäure-
Präparat Colfarit
Med. Welt/22 (N.F.), 1929, 1930 (1971)
13. KOLLER, F. Pathogenese der Thrombose
Therapeutische Berichte 43, 187 (1971)
14. KUSCHINSKY, G., Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
LÜLLMANN, H. Thieme-Verlag Stuttgart, 5. Aufl. (1972)
15. LÜDERS, K., Postoperative Thromboembolieprophylaxe.
KONOLD, P., Randomisierte, prospektive Untersuchung
OTEN, G., zum Vergleich einer Thromboemboliepro-
KOSLOWSKI, L. phylaxe mit Antikoagulantien (Heparin,
Marcumar) und Dextran 60 (Macrodex)
Der Chirurg 44, Heft 12, 563 - 569 (1973)
16. LOEW, D., Modell einer Studie zum Nachweis einer
BOEHME, K., antithrombotischen Wirkung von Acetyl-
ARTIK, N. salicylsäure zur postoperativen
Thromboembolie-Prophylaxe
Dtsch. med. Wschr. 99, 558, 564 (1974)
17. LOEW, D., Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe
WELLMER, H.-K., mit Acetylsalicylsäure
BAER, U., Dtsch. med. Wschr. 99, 565, 572 (1974)
MERGUET, H.,
RUMPF, P.,
PETERSEN, H.,
BROMIG, F., PERSCH, W.,
MARX, F.J., von BARY, S.M.
18. MAMMEN, E.F., Platelet Adhesion und Aggregation
ANDERSON, G.F., in: Thrombosis: Countermeasures
BARNHART, M.I. Schattauer-Verlag Stuttgart, 1970
19. PFLEIDERER, Th. Thrombosegefährdung im arteriellen
Bereich und ihre Verhütung
Colfarit-Symposion, Köln 1970
20. PÜTTER, J. Pharmakokinetik der Acetylsalicylsäure
Ther. Ber. 43, No. 3, 205 - 210, 238
(1971)
21. PÜTTER, J., Resorptionsuntersuchungen an Salicylaten
BAUER, K. Arzneim. Forsch. 20, 1718 - 1720 (1970)

22. RITTER, A.,
BAUER, K. Thrombose und Embolie
Walter de Gruyter u. Co. Verlag
Berlin 1955
23. SCHARRER, I. Die Behandlung venöser Erkrankungen mit
Colfarit
Ther.Ber. 43, 226 (1971)
24. SCHARRER, I.,
SCHEPPING, M.,
BREDDIN, K. Referat einer Arbeit über den Einfluß
von Acetylsalicylsäure auf die Thrombo-
zytenaggregation in vitro und in vivo
Klin.Wschr. 47, No. 24, 1318 - 1324
(1969)
25. SCHETTLER, G. Taschenbuch der inneren Medizin
Thieme-Verlag Stuttgart, 3. Aufl. (1972)
26. SCHMUTZLER, R. Welche Perspektiven bietet das neue
Therapieprinzip?
Ther.Ber. 43, 239 (1971)
27. SCHNEIDER, M.,
REIN, H. Einführung in die Physiologie des
Menschen
Springer-Verlag Berlin, 16. Aufl. (1971)
28. SCHNEIDER, W.,
DOENECKE, C.,
SCHEURLIN, P.G.,
GROSS, R. Hemmung der Thrombozytenfunktion durch
Acetylsalicylsäure
Med. Welt 22 (N.F.): 1262 - 1267 (1971)
29. SELLIER, W. Erfahrungen mit dem Thrombozyten-
aggregationshemmer Colfarit bei thrombo-
embolischen Erkrankungen in der Praxis
Med. Welt 22 (N.F.), 2013 - 2014 (1971)
30. SIEGENTHALER, W. Klinische Pathophysiologie
Thieme-Verlag Stuttgart, 2. Aufl. (1973)
31. SIGG, K. Varizen, Ulcus cruris und Thrombose
Springer-Verlag Berlin 1968
32. WEBER, W.,
WOLFF, U. Postoperative Thromboembolieprophylaxe
mit Colfarit
Colfarit Symposium 1970

33. WEISS, H.I. Aspirineinnahme im Vergleich zu Blutungsübeln - Suche nach einem wirkungsvollen Hemmer der Plättchenaggregation -
Blood 35, No. 3, 333 - 340 (1970)
34. WEISS, H.I. Thromboembolie - eine ständige Bedrohung
New Engl. Med. No. 24, 1341 - 1342 (1970)
35. WOLF, V. Untersuchung zur postpartalen Thromboseprophylaxe
Inaugural-Dissertation Heidelberg 1972

Herrn Professor Dr. G. Mappes gilt mein Dank für die Bereitstellung des Themas, für die Mühe bei der Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. med. G. Knote möchte ich danken für die nützlichen Anregungen zum Thema sowie für die Beratung bei der Zusammenstellung des Manuskriptes.



Lebenslauf

Am 12. Dezember 1949 wurde ich, Heinz Vielsäcker, als Sohn des Kaufmanns Josef Vielsäcker und seiner Ehefrau Maria, geb. Melcher, in Karlsruhe geboren und röm.-kath. getauft.

Ab Ostern 1956 besuchte ich die Volksschule in Malsch bei Karlsruhe. Von dort wechselte ich am 26.4.60 in das humanistische Gymnasium (Ludwig-Wilhelm-Gymnasium) nach Rastatt über, wo ich am 19.6.1969 die Reifeprüfung ablegte.

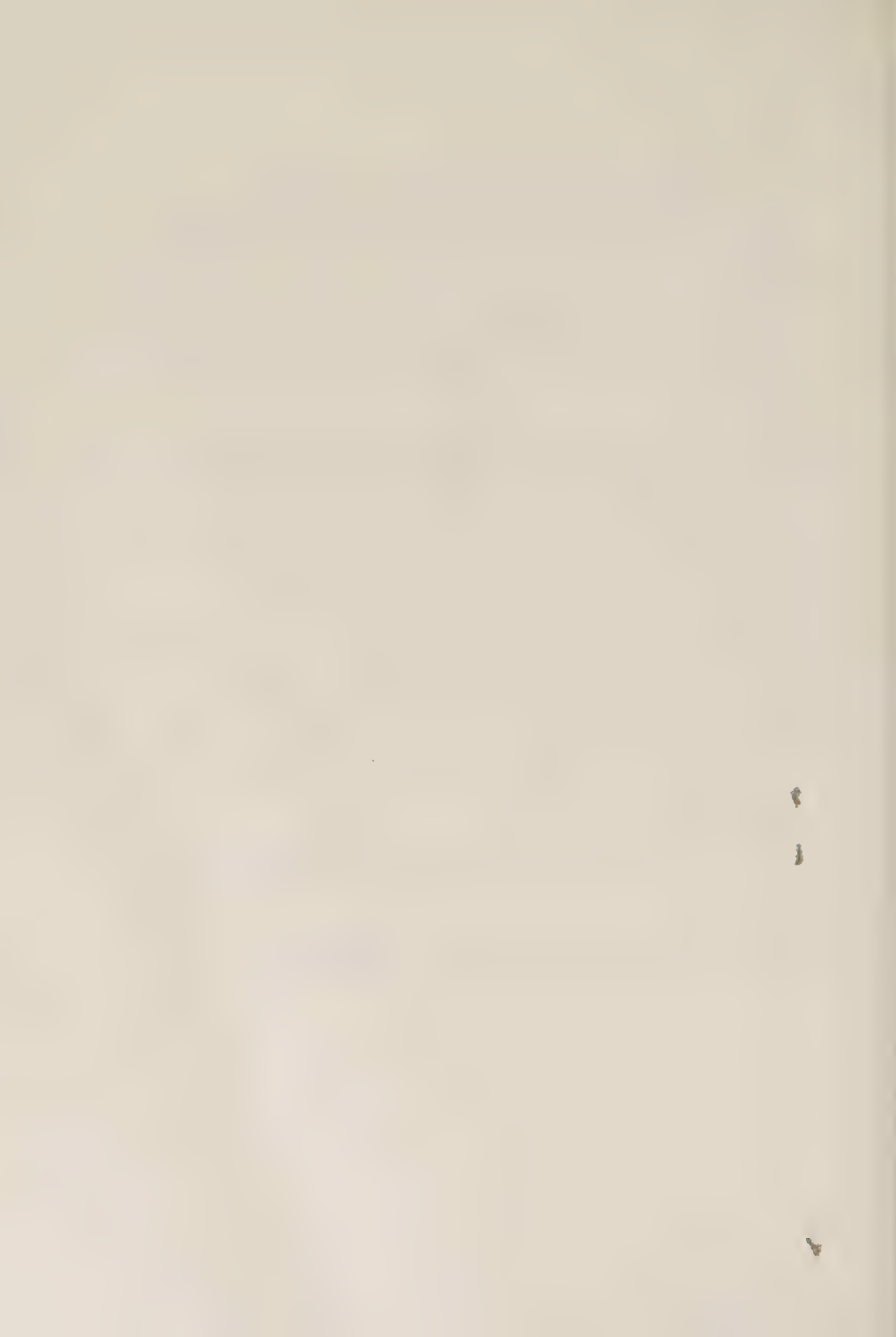
Nach dem Abitur leistete ich das für das Medizinstudium vorgeschriebene Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Rastatt ab.

Am 2. April 1970 immatrikulierte ich mich an der Universität Düsseldorf für das Fach Humanmedizin. Am 7.4.1971 bestand ich dort die naturwissenschaftliche und am 20.7.72 die ärztliche Vorprüfung.

Zum Sommersemester 1973 wechselte ich von der Universität Düsseldorf an die Universität Heidelberg - Klinikum Mannheim - über. Während des klinischen Studiums famulierte ich bei Prof.Dr.G.Mappes in der chirurgischen Abteilung des St. Vincentius-Krankenhauses in Karlsruhe und bei Dr. A. Moser in der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Rastatt.

Am 29.11.1974 heiratete ich in Sasbachwalden die ledige Lehrerin Sigrid Wehrle und verlegte meinen Wohnsitz an diesen Ort.

Im Sommer 1975 legte ich an der Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim, die ärztliche Prüfung ab.





Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/21617[5 4414]